

10/538364

PCT/JP03/15973

Rec'd PCT/PTO 13 JUN 2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

30. 1. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年12月13日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-363013
[ST. 10/C]: [JP2002-363013]

REC'D 19 FEB 2004
WIPO PCT

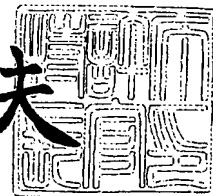
出 願 人
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月23日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3001961

【書類名】 特許願

【整理番号】 AKJP-16

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/499

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

 【氏名】 柴山 史朗

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

 【氏名】 佐川 健二

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

 【氏名】 多田 秀明

【特許出願人】

 【識別番号】 000185983

 【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

 【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

 【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 029595

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ケモカイン受容体の強結合部位に結合するアンタゴニストおよび／またはアゴニスト

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 CCR5 の強結合部位に結合するアンタゴニストおよび／またはアゴニスト（ただし、国際公開第 01/40227 号パンフレット、国際公開第 02/74769 号パンフレット、国際公開第 02/74770 号パンフレットに記載された化合物および SCH-351125 は除く。）。

【請求項 2】 請求項 1 記載のアンタゴニストおよび／またはアゴニストを含有することを特徴とするアレルギー疾患、炎症性疾患、免疫疾患または癌疾患の予防および／または治療剤。

【請求項 3】 アレルギー疾患、炎症性疾患、免疫疾患または癌疾患が喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移、HIV 感染または後天性免疫不全症候群である請求項 2 記載の予防および／または治療剤。

【請求項 4】 請求項 1 記載のアンタゴニストおよび／またはアゴニストをスクリーニングする方法。

【請求項 5】 CCR5 の強結合部位に結合するアンタゴニストおよび／またはアゴニストを 1 日 1 回、2 日 1 回、3 日 1 回または数日 1 回、経口的または非経口的に投与することを特徴とするアレルギー疾患、炎症性疾患、免疫疾患、癌疾患の予防および／または治療剤。

【請求項 6】 免疫疾患が HIV 感染または後天性免疫不全症候群である請求項 5 記載の予防および／または治療剤。

【請求項 7】 請求項 5 記載の 1 日 1 回、2 日 1 回、3 日 1 回または数日 1 回、経口的または非経口的に投与することを特徴とする CCR5 の強結合部位に結合するアンタゴニストおよび／またはアゴニストをスクリーニングする方法。

【請求項 8】 ケモカイン受容体の強結合部位に結合するアゴニストおよび／またはアンタゴニスト。

【請求項 9】 請求項 8 記載のアゴニストおよび／またはアンタゴニストを含有することを特徴とするアレルギー疾患、炎症性疾患、免疫疾患および／または癌疾患の予防および／または治療剤。

【請求項 10】 アレルギー疾患、炎症性疾患、免疫疾患または癌疾患が喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移、H I V 感染または後天性免疫不全症候群である請求項 8 記載の予防および／または治療剤。

【請求項 11】 請求項 8 記載のアゴニストおよび／またはアンタゴニストをスクリーニングする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、CCR 5 の強結合部位に結合するアンタゴニストおよび／またはアゴニスト、それらを含有するアレルギー疾患、炎症性疾患、免疫疾患または癌疾患の予防および／または治療剤、それらアンタゴニストおよび／またはアゴニストをスクリーニングする方法、ケモカイン受容体の強結合部位に結合するアゴニストおよび／またはアンタゴニスト、それらを含有するアレルギー疾患、炎症性疾患、免疫疾患または癌疾患の予防および／または治療剤、およびそれらアゴニストおよび／またはアンタゴニストをスクリーニングする方法に関する。

【0002】

【発明の背景および従来技術】

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い、塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリ

ンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関与している。

【0003】

血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

【0004】

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

【0005】

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MIP3 β 、SLCとその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるp1tマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない (J. Exp. Med., 189(3), 451 (1999))。

【0006】

MDC、TARCとその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫、炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット

劇症肝炎モデル (P. acnes + LPS) において、抗TARC抗体は、血中ALT量の上昇、および肝臓中TNF α 、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933 (1998))。また、マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した (J. Immunology, 163, 403 (1999))。

【0007】

MCP-1とその受容体であるCCR2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy1.1抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への単球、マクロファージの浸潤に対する抑制効果を示した (Kidney Int., 51, 770 (1997))。

【0008】

このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

【0009】

ヒト免疫不全ウイルス (以下、HIVと略する。) 感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群 (エイズ (AIDS) と呼ばれている。) は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

【0010】

現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、(1) 逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるHIVの増殖抑制、(2) 免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

【0011】

HIVは、免疫系の中樞を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD4を利用することは、1985年より知られている(Cell, 52, 631 (1985))。CD4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際にかかわるCD4分子以外の因子の存在と関与が、示唆されるようになった。

【0012】

1996年になって、CD4分子以外のHIV感染にかかわる因子としてFusinという細胞膜蛋白が同定された(Science, 272, 872 (1996))。このFusin分子は、ストローマ細胞由来因子-1 (Stromal Derived Factor-1: SDF-1と略する。)の受容体(すなわち、CXCR4である)であることが証明された。更に、インビトロでSDF-1が、T細胞指向性(X4)HIVの感染を特異的に抑制することも証明された(Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996))。すなわち、SDF-1がHIVより先にCXCR4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIVの感染が阻害されたと報告された。

【0013】

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β の受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性(R5)HIVが感染する際に利用されることが発見された(Science, 272, 1955 (1996))。

【0014】

従って、HIVとCXCR4やCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、該ウイルスがCXCR4やCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得るはずである。また当初、HIV感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はCXCR4のアンタゴニストであることが示された例もある(Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

【0015】

以上から、ケモカイン／ケモカイン受容体は、炎症、免疫疾患またはHIV感染に深く関与おり、疾患としては、例えば、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性気管支肺アスベルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、癌転移または後天性免疫不全症候群等が挙げられる。

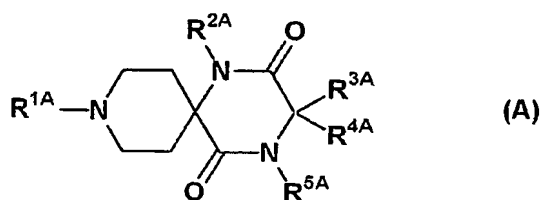
【0016】

【従来の技術】

ケモカイン／ケモカイン受容体の作用を制御する化合物として、一般式（A）

【0017】

【化1】



【0018】

〔式中、R^{1A}は、

- (1) 水素原子、
- (2) C1～18アルキル基、
- (3) C2～18アルケニル基、
- (4) C2～18アルキニル基、
- (5) -COR^{6A}、
- (6) -CONR^{7A}R^{8A}、
- (7) -COOR^{9A}、
- (8) -SO₂R^{10A}、
- (9) -COCOOR^{11A}、
- (10) -CONR^{12A}COR^{13A}、
- (11) Cyc^{1A}、または

(12) 任意に選ばれた 1~5 個の (a) ハロゲン原子、(b) $-\text{CONR}^7\text{AR}^8\text{A}$ 、(c) $-\text{COOR}^9\text{A}$ 、(d) $-\text{OR}^{14}\text{A}$ 、(e) $-\text{SR}^{15}\text{A}$ 、(f) $-\text{NR}^{16}\text{AR}^{17}\text{A}$ 、(g) $-\text{NR}^{18}\text{ACOR}^{19}\text{A}$ 、(h) $-\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{AR}^{21}\text{A}$ 、(i) $-\text{OCOR}^{22}\text{A}$ 、(j) $-\text{NR}^{23}\text{ASO}_2\text{R}^{24}\text{A}$ 、(k) $-\text{NR}^{25}\text{ACOR}^{26}\text{A}$ 、(l) $-\text{NR}^{27}\text{ACONR}^{28}\text{AR}^{29}\text{A}$ 、(m) Cyc^1A 、(n) ケト基、(o) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{24}\text{A})_2$ によって置換された $\text{C}^1\sim\text{C}^{18}$ アルキル基、 $\text{C}^2\sim\text{C}^{18}$ アルケニル基、または $\text{C}^2\sim\text{C}^{18}$ アルキニル基を表わし、
(基中、 $\text{R}^6\text{A}\sim\text{R}^9\text{A}$ 、 $\text{R}^{11}\text{A}\sim\text{R}^{21}\text{A}$ 、 R^{23}A 、 R^{25}A および $\text{R}^{27}\text{A}\sim\text{R}^{29}\text{A}$ はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) $\text{C}^1\sim\text{C}^8$ アルキル基、

(3) $\text{C}^2\sim\text{C}^8$ アルケニル基、

(4) $\text{C}^2\sim\text{C}^8$ アルキニル基、

(5) Cyc^1 、または

(6) 任意に選ばれた 1~5 個の (a) Cyc^1 、(b) ハロゲン原子、(c) $-\text{OR}^{30}\text{A}$ 、(d) $-\text{SR}^{31}\text{A}$ 、(e) $-\text{NR}^{32}\text{AR}^{33}\text{A}$ 、(f) $-\text{COOR}^{34}\text{A}$ 、(g) $-\text{CONR}^{35}\text{AR}^{36}\text{A}$ 、(h) $-\text{NR}^{37}\text{ACOR}^{38}\text{A}$ 、(i) $-\text{NR}^{39}\text{ASO}_2\text{R}^{40}\text{A}$ 、(j) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{40}\text{A})_2$ によって置換された $\text{C}^1\sim\text{C}^8$ アルキル基、 $\text{C}^2\sim\text{C}^8$ アルケニル基、または $\text{C}^2\sim\text{C}^8$ アルキニル基を表わすか、

R^7A と R^8A 、 R^{20}A と R^{21}A 、 R^{28}A と R^{29}A は一緒になって、1) $\text{C}^2\sim\text{C}^6$ アルキレン基、2) $-(\text{C}^2\sim\text{C}^6 \text{ アルキレン基})-\text{O}-(\text{C}^2\sim\text{C}^6 \text{ アルキレン基})-$ 、3) $-(\text{C}^2\sim\text{C}^6 \text{ アルキレン基})-\text{S}-(\text{C}^2\sim\text{C}^6 \text{ アルキレン基})-$ 、または 4) $-(\text{C}^2\sim\text{C}^6 \text{ アルキレン基})-\text{NR}^{195}\text{A}-(\text{C}^2\sim\text{C}^6 \text{ アルキレン基})-$ を表わし (基中、 R^{195}A は、水素原子、 $\text{C}^1\sim\text{C}^8$ アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換された $\text{C}^1\sim\text{C}^8$ アルキル基を表わす。)、
 R^{10}A 、 R^{22}A 、 R^{24}A および R^{26}A はそれぞれ独立して、

(1) $\text{C}^1\sim\text{C}^8$ アルキル基、

(2) $\text{C}^2\sim\text{C}^8$ アルケニル基、

(3) $\text{C}^2\sim\text{C}^8$ アルキニル基、

(4) Cyc1A、または

(5) 任意に選ばれた1～5個の(a) Cyc1、(b) ハロゲン原子、(c) $-OR^{30A}$ 、(d) $-SR^{31A}$ 、(e) $-NR^{32A}R^{33A}$ 、(f) $-COOR^{34A}$ 、(g) $-CONR^{35A}R^{36A}$ 、(h) $-NR^{37A}COR^{38A}$ 、(i) $-NR^{39A}SO_2R^{40A}$ 、(j) $-N(SO_2R^{40A})_2$ によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、またはC2～8アルキニル基を表わし、

(基中、 $R^{30A} \sim R^{37A}$ および R^{39A} はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1A、またはCyc1Aによって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、

R^{35A} と R^{36A} は一緒になって、1) C2～6アルキレン基、2) $-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-O-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、3) $-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-S-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、または4) $-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-NR^{196A}-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ を表わし(基中、 R^{196A} は、水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。)、

R^{38A} および R^{40A} はそれぞれ独立して、C1～8アルキル基、Cyc1A、またはCyc1Aによって置換されたC1～8アルキル基を表わす。)

Cyc1Aは、C3～15の単環、二環、または三環式(縮合またはスピロ)炭素環、または1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および/または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環、または三環式(縮合またはスピロ)複素環を表わす。

ただし、Cyc1Aは1～5個の R^{51A} によって置換されていてもよく、

R^{51A} は、

- (1) C1～8アルキル基、
- (2) C2～8アルケニル基、
- (3) C2～8アルキニル基、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) ニトロ基、
- (6) トリフルオロメチル基、

- (7)トリフルオロメトキシ基、
(8)ニトリル基、
(9)ケト基、
(10)Cyc2A、
(11)-OR52A、
(12)-SR53A、
(13)-NR54AR55A、
(14)-COOR56A、
(15)-CONR57AR58A、
(16)-NR59ACOR60A、
(17)-SO2NR61AR62A、
(18)-OCOR63A、
(19)-NR64ASO2R65A、
(20)-NR66ACOR67A、
(21)-NR68ACONR69AR70A、
(22)-B(OR71A)2、
(23)-SO2R72A、
(24)-N(SO2R72A)2、または
(25)任意に選ばれた1~5個の(a)ハロゲン原子、(b)Cyc2A、(c)-OR52A、(d)-SR53A、(e)-NR54AR55A、(f)-COOR56A、(g)-CONR57AR58A、(h)-NR59ACOR60A、(i)-SO2NR61AR62A、(j)-OCOR63A、(k)-NR64ASO2R65A、(l)-NR66ACOR67A、(m)-NR68ACONR69AR70A、(n)-B(OR71A)2、(o)-SO2R72A、(p)-N(SO2R72A)2によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わす。)

(基中、R52A~R62A、R64A、R66AおよびR68A~R71Aはそれぞれ独立して、1)水素原子、2)C1~8アルキル基、3)C2~8アルケニル基、4)C2~8アルキニル基、5)Cyc2A、または6)Cyc2A、-OR73

A、 $-\text{COOR}^{74A}$ 、 $-\text{NR}^{75A}\text{R}^{76A}$ によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基を表わすか、 R^{57A} と R^{58A} 、 R^{61A} と R^{62A} 、 R^{69A} と R^{70A} は一緒になって、1)C2～6アルキレン基、2) $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{O}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ 、3) $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{S}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ 、または4) $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{NR}^{197A}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ を表わし(基中、 R^{197A} は、水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。)、

R^{63A} 、 R^{65A} 、 R^{67A} および R^{72A} はそれぞれ独立して、1)C1～8アルキル基、2)C2～8アルケニル基、3)C2～8アルキニル基、4) $\text{Cyc}2A$ 、または5) $\text{Cyc}2A$ 、 $-\text{OR}^{73A}$ 、 $-\text{COOR}^{74A}$ 、 $-\text{NR}^{75A}\text{R}^{76A}$ によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基を表わし、

(基中、 $\text{R}^{73A}\sim\text{R}^{76A}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、 $\text{Cyc}2A$ 、または $\text{Cyc}2A$ によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。)

$\text{Cyc}2A$ は $\text{Cyc}1A$ と同じ意味を表わす。

ただし、 $\text{Cyc}2A$ は1～5個の R^{77A} によって置換されていてもよく、 R^{77A} は、

- 1)C1～8アルキル基、
- 2)ハロゲン原子、
- 3)ニトロ基、
- 4)トリフルオロメチル基、
- 5)トリフルオロメトキシ基、
- 6)ニトリル基、
- 7) $-\text{OR}^{78A}$ 、
- 8) $-\text{NR}^{79A}\text{R}^{80A}$ 、
- 9) $-\text{COOR}^{81A}$ 、

- 10) -SR^{82A}、
11) -CONR^{83A}R^{84A}、
12) C₂～8アルケニル基、
13) C₂～8アルキニル基、
14) ケト基、
15) Cyc^{6A}、
16) -NR^{161A}CO^{162A}、
17) -SO₂NR^{163A}R^{164A}、
18) -OCO^{165A}、
19) -NR^{166A}SO₂R^{167A}、
20) -NR^{168A}COOR^{169A}、
21) -NR^{170A}CONR^{171A}R^{172A}、
22) -SO₂R^{173A}、
23) -N(SO₂R^{167A})₂、
24) 任意に選ばれた1～5個の(a)ハロゲン原子、(b)-OR^{78A}、(c)-NR^{79A}R^{80A}、(d)-COOR^{81A}、(e)-SR^{82A}、(f)-CONR^{83A}R^{84A}、(g)ケト基、(h)Cyc^{6A}、(i)-NR^{161A}CO^{162A}、(j)-SO₂NR^{163A}R^{164A}、(k)-OCO^{165A}、(l)-NR^{166A}SO₂R^{167A}、(m)-NR^{168A}COOR^{169A}、(n)-NR^{170A}CONR^{171A}R^{172A}、(o)-SO₂R^{173A}、(p)-N(SO₂R^{167A})₂によって置換されたC₁～8アルキル基、C₂～8アルケニル基、C₂～8アルキニル基を表わす。)

(基中、R^{78A}～R^{84A}、R^{161A}～R^{164A}、R^{166A}、R^{168A}およびR^{170A}～R^{172A}はそれぞれ独立して、(a)水素原子、(b)C₁～8アルキル基、(c)C₂～8アルケニル基、(d)C₂～8アルキニル基、(e)Cyc^{6A}、(f)Cyc^{6A}、-OR^{174A}、-COOR^{175A}、-NR^{176A}R^{177A}、-CONR^{178A}R^{179A}によって置換されたC₁～8アルキル基、C₂～8アルケニル基、C₂～8アルキニル基を表わすか、R^{83A}とR^{84A}、R^{163A}とR^{164A}、R^{171A}とR^{172A}は一緒

になって、1)C2～6アルキレン基、2)－(C2～6アルキレン基)－O－(C2～6アルキレン基)－、3)－(C2～6アルキレン基)－S－(C2～6アルキレン基)－、または4)－(C2～6アルキレン基)－NR^{198A}－(C2～6アルキレン基)－を表わし(基中、R^{198A}は、水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。)、

R^{165A}、R^{167A}、R^{169A}およびR^{173A}はそれぞれ独立して、(a)C1～8アルキル基、(b)C2～8アルケニル基、(c)C2～8アルキニル基、(d)Cyc^{6A}、または(e)Cyc^{6A}、－OR^{174A}、－COOR^{175A}、－NR^{176A}R^{177A}、－CONR^{178A}R^{179A}によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基を表わす。)

(基中、R^{174A}～R^{177A}はそれぞれ独立して、1)水素原子、2)C1～8アルキル基、3)Cyc^{6A}、または4)Cyc^{6A}によって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、

R^{178A}とR^{179A}は一緒になって、1)C2～6アルキレン基、2)－(C2～6アルキレン基)－O－(C2～6アルキレン基)－、3)－(C2～6アルキレン基)－S－(C2～6アルキレン基)－、または4)－(C2～6アルキレン基)－NR^{199A}－(C2～6アルキレン基)－を表わし(基中、R^{199A}は、水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。)、

Cyc^{6A}は、C3～8の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環を表わす。

ただし、Cyc^{6A}は1～5個のR^{180A}によって置換されていてもよく、R^{180A}は、

- (1)C1～8アルキル基、
- (2)ハロゲン原子、
- (3)ニトロ基、

- (4) トリフルオロメチル基、
- (5) トリフルオロメトキシ基、
- (6) ニトリル基、
- (7) $-OR_{181A}$ 、
- (8) $-NR_{182A}R_{183A}$ 、
- (9) $-COOR_{184A}$ 、
- (10) $-SR_{185A}$ 、または
- (11) $-CONR_{186A}R_{187A}$ を表わし

(基中、 $R_{181A} \sim R_{187A}$ はそれぞれ独立して、1)水素原子、2) $C_{1 \sim 8}$ アルキル基、3)フェニル基、または4)フェニル基によって置換された $C_{1 \sim 8}$ アルキル基を表わすか、

R_{182A} と R_{183A} 、 R_{186A} と R_{187A} は一緒になって、1) $C_{2 \sim 6}$ アルキレン基、2) $-(C_{2 \sim 6} \text{アルキレン基})-O-(C_{2 \sim 6} \text{アルキレン基})-$ 、3) $-(C_{2 \sim 6} \text{アルキレン基})-S-(C_{2 \sim 6} \text{アルキレン基})-$ 、または4) $-(C_{2 \sim 6} \text{アルキレン基})-NR_{200A}-(C_{2 \sim 6} \text{アルキレン基})-$ を表わす(基中、 R_{200A} は、水素原子、 $C_{1 \sim 8}$ アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換された $C_{1 \sim 8}$ アルキル基を表わす。))、

R_{2A} は、

- (1) 水素原子、
- (2) $C_{1 \sim 8}$ アルキル基、
- (3) $C_{2 \sim 8}$ アルケニル基、
- (4) $C_{2 \sim 8}$ アルキニル基、
- (5) $-OR_{90A}$ 、
- (6) Cyc_{3A} 、または
- (7) 任意に選ばれた1～5個の(a)ハロゲン原子、(b) $-OR_{90A}$ 、(c) $-SR_{91A}$ 、(d) $-NR_{92A}R_{93A}$ 、(e) $-COOR_{94A}$ 、(f) $-CONR_{95A}R_{96A}$ 、(g) $-NR_{97A}COR_{98A}$ 、(h) $-SO_2NR_{99A}R_{100A}$ 、(i) $-OCOR_{101A}$ 、(j) $-NR_{102A}SO_2R_{103A}$ 、(k) $-NR_{104A}COOR_{105A}$ 、(l) $-NR_{106A}CONR_{107A}R_{108A}$ 、(

m) $Cyc3A$ 、(n) ケト基、(o) $-N(SO_2R^{103A})_2$ によって置換された $C1\sim8$ アルキル基、 $C2\sim8$ アルケニル基または $C2\sim8$ アルキニル基を表わし、

(基中、 $R^{90A}\sim R^{100A}$ 、 R^{102A} 、 R^{104A} および $R^{106A}\sim R^{108A}$ はそれぞれ独立して、1) 水素原子、2) $C1\sim8$ アルキル基、3) $C2\sim8$ アルケニル基、4) $C2\sim8$ アルキニル基、5) $Cyc3A$ 、または6) $Cyc3A$ によって置換された $C1\sim8$ アルキル基、 $C2\sim8$ アルケニル基、 $C2\sim8$ アルキニル基を表わすか、

R^{95A} と R^{96A} 、 R^{99A} と R^{100A} 、 R^{107A} と R^{108A} は一緒になって、1) $C2\sim6$ アルキレン基、2) $-(C2\sim6 \text{ アルキレン基})-O-(C2\sim6 \text{ アルキレン基})-$ 、3) $-(C2\sim6 \text{ アルキレン基})-S-(C2\sim6 \text{ アルキレン基})-$ 、または4) $-(C2\sim6 \text{ アルキレン基})-NR^{201A}-(C2\sim6 \text{ アルキレン基})-$ を表わし (基中、 R^{201A} は、水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換された $C1\sim8$ アルキル基を表わす。)、

R^{101A} 、 R^{103A} および R^{105A} はそれぞれ独立して、1) $C1\sim8$ アルキル基、2) $C2\sim8$ アルケニル基、3) $C2\sim8$ アルキニル基、または4) $Cyc3A$ または $Cyc3A$ によって置換された $C1\sim8$ アルキル基、 $C2\sim8$ アルケニル基、 $C2\sim8$ アルキニル基を表わし、

$Cyc3A$ は $Cyc1A$ と同じ意味を表わす。

ただし、 $Cyc3A$ は1～5個の R^{109A} によって置換されていてもよく、 R^{109A} は R^{51A} と同じ意味を表わす。)

R^{3A} および R^{4A} はそれぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) $C1\sim8$ アルキル基、
- (3) $C2\sim8$ アルケニル基、
- (4) $C2\sim8$ アルキニル基、
- (5) $-COOR^{120A}$ 、
- (6) $-CONR^{121A}R^{122A}$ 、

(7) Cyc4A、または

(8) 任意に選ばれた1~5個の(a)ハロゲン原子、(b)ニトリル基、(c)Cyc4A、(d)-COOR120A、(e)-CONR121AR122A、(f)-OR123A、(g)-SR124A、(h)-NR125AR126A、(i)-NR127ACOR128A、(j)-SO2NR129AR130A、(k)-OCOR131A、(l)-NR132ASO2R133A、(m)-NR134ACOR135A、(n)-NR136ACONR137AR138A、(o)-S-SR139A、(p)-NHC(=NH)NHR140A、(q)ケト基、(r)-NR145ACONR146ACOR147A、(s)-N(SO2R133A)2によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、またはC2~8アルキニル基を表わし、

(基中、R120A~R130A、R132A、R134A、R136A~R138A、R145AおよびR146Aはそれぞれ独立して、1)水素原子、2)C1~8アルキル基、3)C2~8アルケニル基、4)C2~8アルキニル基、5)Cyc4A、または6)Cyc4A、ハロゲン原子、-OR148A、-SR149A、-COOR150A、または-NHCOR141Aによって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わすか、R121AとR122A、R129AとR130A、R137AとR138Aは一緒になって、1)C2~6アルキレン基、2)-(C2~6アルキレン基)-O-(C2~6アルキレン基)-、3)-(C2~6アルキレン基)-S-(C2~6アルキレン基)-、または4)-(C2~6アルキレン基)-NR202A-(C2~6アルキレン基)-を表わし(基中、R202Aは、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わす。)、

R131A、R133A、R135A、R139AおよびR147Aはそれぞれ独立して、1)C1~8アルキル基、2)C2~8アルケニル基、3)C2~8アルキニル基、4)Cyc4A、または5)Cyc4A、ハロゲン原子、-OR148A、-SR149A、-COOR150A、または-NHCOR141Aによって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を

表わし、

R^{140A}は、水素原子、-COOR^{142A}、または-SO₂R^{143A}を表わし、

(基中、R¹⁴¹~R¹⁴³はそれぞれ独立して、1)C¹~8アルキル基、2)C²~8アルケニル基、3)C²~8アルキニル基、4)Cyc^{4A}、または5)Cyc^{4A}によって置換されたC¹~8アルキル基、C²~8アルケニル基、C²~8アルキニル基を表わし、

R^{148A}~R^{150A}はそれぞれ独立して、1)水素原子、2)C¹~8アルキル基、3)C²~8アルケニル基、4)C²~8アルキニル基、5)Cyc^{4A}、または6)Cyc^{4A}によって置換されたC¹~8アルキル基、C²~8アルケニル基、C²~8アルキニル基を表わし、

Cyc^{4A}はCyc^{1A}と同じ意味を表わす。

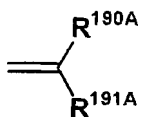
ただし、Cyc^{4A}は1~5個のR^{144A}によって置換されていてもよく、

R^{144A}はR^{51A}と同じ意味を表わす。)を表わすか

R^{3A}とR^{4A}は一緒になって、

【0019】

【化2】



【0020】

(基中、R^{190A}およびR^{191A}はそれぞれ独立して、R^{3A}またはR^{4A}と同じ意味を表わす。)を表わし、

R^{5A}は、

(1) 水素原子、

(2) C¹~8アルキル基、

(3) Cyc^{5A}、または

(4) Cyc^{5A}によって置換されたC¹~8アルキル基を表わす。

(基中、Cyc^{5A}はCyc^{1A}と同じ意味を表わす。

ただし、Cyc5Aは1～5個のR160Aによって置換されていてもよく、R160AはR51Aと同じ意味を表わす。)]

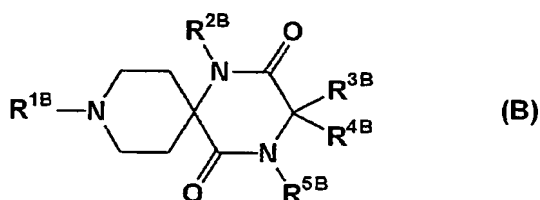
で示されるトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩が知られている(特許文献1参照)。

【0021】

また、ケモカイン/ケモカイン受容体の作用を制御する化合物として、一般式(B)

【0022】

【化3】

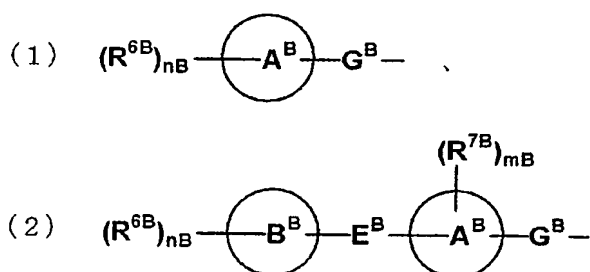


【0023】

[式中、R1Bは、下記式(1)または(2)で示される基:]

【0024】

【化4】



【0025】

(基中、G^Bは、単結合、C1～4アルキレン基、C2～4アルケニレン基または-CO-を表わし、

A^B環は、(1)C5～10の単環または二環式炭素環または(2)1～2個の窒素原子および/または1～2個の酸素原子を含む5～10員の単環または二環式複素

環を表わし、

R⁶Bは、

- (1) C¹～4アルキル基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) ニトリル基、
- (4) トリフルオロメチル基、
- (5) -OR⁸B基、
- (6) -SR⁹B基、
- (7) -NR¹⁰BR¹¹B基、
- (8) -COOR¹²B基、
- (9) -CONR¹³BR¹⁴B基、
- (10) -SO₂NR¹⁵BR¹⁶B基、
- (11) -NR¹⁷BSO₂R¹⁸B基、
- (12) -S(O)R¹⁹B基、
- (13) -SO₂R²⁰B基、
- (14) -N(SO₂R²¹B)₂基、
- (15) (a)-OR⁸B基、(b)-NR¹⁰BR¹¹B基および(c)Cyc¹Bから選択される1個の基によって置換されたC¹～4アルキル基、または
- (16) -NR²⁷BCOR²⁸B基を表わし、

R⁸B～R¹⁷Bは、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C¹～4アルキル基、(3)Cyc¹B、(4)-OR²²B基、または(5)(a)-OR²²B基、(b)-NR²³BR²⁴B基、(c)-COOR²⁵B基および(d)Cyc¹Bから任意に選ばれる1個の基に置換されたC¹～4アルキル基を表わすか、

R¹⁰BとR¹¹B、R¹³BとR¹⁴B、R¹⁵BとR¹⁶Bは、それぞれが結合する窒素原子と一緒に、1～2個の窒素原子および/または1個の酸素原子を含む5～6員の単環複素環を表わし(ただし、該複素環は、C¹～4アルキル基または水酸基で置換されていてもよい。)、

R²²B～R²⁵Bは、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C¹～4アルキル基、または(3)C¹～4アルコキシ基が置換したC¹～4アルキル基を表わすか

R^{23B}とR^{24B}は、結合する窒素原子と一緒に、1～2個の窒素原子および／または1個の酸素原子を含む5～6員の単環複素環を表わし（ただし、該複素環は、C¹～4アルキル基または水酸基で置換されていてもよい。）

R^{18B}～R^{21B}は、それぞれ独立して、C¹～4アルキル基を表わし、

R^{27B}は、(1)水素原子、(2)C¹～4アルキル基、(3)Cyc^{1B}または(4)(a)－OR^{22B}基、(b)－NR^{23B}R^{24B}基、(c)－COOR^{25B}基および(d)Cyc^{1B}から任意に選ばれる1個の基によって置換されたC¹～4アルキル基を表わし、

R^{28B}は、(1)C¹～4アルキル基、(2)Cyc^{1B}または(3)(a)－OR^{22B}基、(b)－NR^{23B}R^{24B}基、(c)－COOR^{25B}基および(d)Cyc^{1B}から任意に選ばれる一個の基によって置換されたC¹～4アルキル基を表わし、

Cyc^{1B}は(1)C⁵～6の単環炭素環または(2)1～2個の窒素原子および／または1個の酸素原子を含む5～6員の単環複素環を表わし（ただし、該炭素環または複素環は、C¹～4アルコキシ基、ハロゲン原子または－COOR^{29B}基（R^{29B}は、(1)水素原子、(2)C¹～4アルキル基、(3)Cyc^{1B}または(4)(a)－OR^{22B}基、(b)－NR^{23B}R^{24B}基、(c)－COOR^{25B}基および(d)Cyc^{1B}から任意に選ばれる一個の基によって置換されたC¹～4アルキル基を表わす。）で置換されていてもよい。）

E^Bは、単結合、－O－、－S－、－CO－または－CHOH－を表わし、

B^B環は、(1)C⁵～6の単環炭素環または(2)1～2個の窒素原子および／または1個の酸素原子を含む5～6員の単環複素環を表わし、

R^{7B}は、C¹～4アルキル基またはハロゲン原子を表わし、

n^Bは、0または1～4の整数を表わし、

m^Bは、0または1～4の整数を表わす。）を表わし、

R^{2B}は、

(1) C¹～4アルキル基、

(2) C²～4アルキニル基、または

(3) (a)－OR^{30B}基、(b)－NR^{31B}R^{32B}基および(c)Cyc^{3B}か

ら選択される1個の基によって置換されたC1～4アルキル基（基中、R^{30B}～R^{32B}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～4アルキル基、(3)Cyc^{3B}または(4)Cyc^{3B}によって置換されたC1～4アルキル基を表わし、Cyc^{3B}は、(1)C5～6の単環炭素環または(2)1～2個の窒素原子および／または1個の酸素原子を含む5～6員の単環複素環を表わす（ただし、該炭素環または複素環は、C1～4アルコキシ基で置換されていてもよい。）。）を表わし、

R^{3B}およびR^{4B}は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) C1～4アルキル基、または

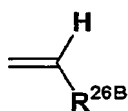
(3) (a)Cyc^{2B}および(b)水酸基から任意に選択される1～2個の基によって置換されたC1～4アルキル基

(基中、Cyc^{2B}は、(1)C5～6の単環炭素環または(2)1～2個の窒素原子および／または1個の酸素原子を含む5～6員の単環複素環を表わす。)を表わすか、

R^{3B}とR^{4B}は、一緒になって、

【0026】

【化5】



【0027】

(基中、R^{26B}はC1～4アルキル基またはCyc^{2B}を表わす。)を表わし、

R^{5B}は、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。]

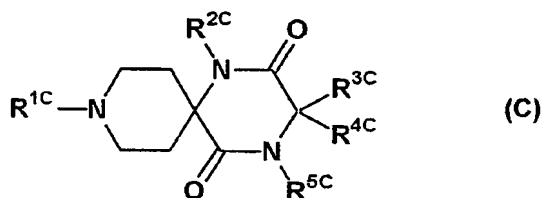
で示されるトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩が知られている（特許文献2参照）。

【0028】

さらに、ヒト免疫不全ウイルス（以下、HIVと略する。）感染の予防および／または治療剤またはその感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群（エイズ（以下、AIDSと略する。）と呼ばれている。）の予防および／または治療剤として、一般式（C）

【0029】

【化6】



【0030】

〔式中、R^{1C}は、

- (1) 水素原子、
- (2) C¹～C¹⁸アルキル基、
- (3) C²～C¹⁸アルケニル基、
- (4) C²～C¹⁸アルキニル基、
- (5) -COR^{6C}、
- (6) -CONR^{7C}R^{8C}、
- (7) -COOR^{9C}、
- (8) -SO₂R^{10C}、
- (9) -COCOR^{11C}、
- (10) -CONR^{12C}COR^{13C}、
- (11) Cyc^{1C}、または
- (12) (a)ハロゲン原子、(b)-CONR^{7C}R^{8C}、(c)-COOR^{9C}、(d)-OR^{14C}、(e)-SR^{15C}、(f)-NR^{16C}R^{17C}、(g)-NR^{18C}COR^{19C}、(h)-SO₂NR^{20C}R^{21C}、(i)-OCOR^{22C}、(j)-NR^{23C}SO₂R^{24C}、(k)-NR^{25C}COOR^{26C}、(l)-NR^{27C}COR^{28C}R^{29C}、(m)Cyc^{1C}、(n)ケト基および(o)-N(SO₂R^{24C})₂から任意に選択される1～5個の基によって置換されたC¹～C¹⁸ア

ルキル基、C2～18アルケニル基、またはC2～18アルキニル基を表わし、
R6C～R9C、R11C～R21C、R23C、R25CおよびR27C～
R29Cは、それぞれ独立して

- (1)水素原子、
- (2)C1～8アルキル基、
- (3)C2～8アルケニル基、
- (4)C2～8アルキニル基、
- (5)Cyc1C、または
- (6)(a)Cyc1C、(b)ハロゲン原子、(c)－OR30C、(d)－SR31C、(e)
－NR32CR33C、(f)－COOR34C、(g)－CONR35CR36C、
(h)－NR37CCOR38C、(i)－NR39CSO2R40Cおよび(j)－N
(SO2R40C)2から任意に選択される1～5個の基によって置換されたC
1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、またはC2～8アルキニル基を表わ
すか、

R7CとR8C、R20CとR21C、R28CとR29Cは一緒になって、

- 1)C2～6アルキレン基、
- 2)－(C2～6アルキレン基)－O－(C2～6アルキレン基)－、
- 3)－(C2～6アルキレン基)－S－(C2～6アルキレン基)－、または
- 4)－(C2～6アルキレン基)－NR195C－(C2～6アルキレン基)－(基中、R195Cは、水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェ
ニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。)を表わし、

R10C、R22C、R24CおよびR26Cはそれぞれ独立して、

- (1)C1～8アルキル基、
- (2)C2～8アルケニル基、
- (3)C2～8アルキニル基、
- (4)Cyc1C、または
- (5)(a)Cyc1C、(b)ハロゲン原子、(c)－OR30C、(d)－SR31C、(e)
－NR32CR33C、(f)－COOR34C、(g)－CONR35CR36C、
(h)－NR37CCOR38C、(i)－NR39CSO2R40Cおよび(j)－N

(SO₂R⁴⁰C)₂ から任意に選択される 1～5 個の基によって置換された C₁～8 アルキル基、C₂～8 アルケニル基、または C₂～8 アルキニル基を表わし、

R³⁰C～R³⁷C および R³⁹C はそれぞれ独立して、水素原子、C₁～8 アルキル基、Cyc₁C、または Cyc₁C によって置換された C₁～8 アルキル基を表わすか、

R³⁵C と R³⁶C は一緒になって、

- 1) C₂～6 アルキレン基、
- 2) — (C₂～6 アルキレン基) — O — (C₂～6 アルキレン基) —、
- 3) — (C₂～6 アルキレン基) — S — (C₂～6 アルキレン基) —、または
- 4) — (C₂～6 アルキレン基) — NR¹⁹⁶C — (C₂～6 アルキレン基) — (基中、R¹⁹⁶C は、水素原子、C₁～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換された C₁～8 アルキル基を表わす。) を表わし、

R³⁸C および R⁴⁰C はそれぞれ独立して、C₁～8 アルキル基、Cyc₁C、または Cyc₁C によって置換された C₁～8 アルキル基を表わし、

Cyc₁C は、C₃～15 の単環、二環、または三環式 (縮合またはスピロ) 炭素環、または 1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および/または 1～3 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環、または三環式 (縮合またはスピロ) 複素環を表わす。ただし、Cyc₁C は 1～5 個の R⁵¹C によって置換されていてもよく、

R⁵¹C は、

- (1) C₁～8 アルキル基、
- (2) C₂～8 アルケニル基、
- (3) C₂～8 アルキニル基、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) ニトロ基、
- (6) トリフルオロメチル基、
- (7) トリフルオロメトキシ基、
- (8) ニトリル基、

- (9) ケト基、
(10) Cyc_2C 、
(11) $-OR_{52}C$ 、
(12) $-SR_{53}C$ 、
(13) $-NR_{54}CR_{55}C$ 、
(14) $-COOR_{56}C$ 、
(15) $-CONR_{57}CR_{58}C$ 、
(16) $-NR_{59}CCOR_{60}C$ 、
(17) $-SO_2NR_{61}CR_{62}C$ 、
(18) $-OCOR_{63}C$ 、
(19) $-NR_{64}CSO_2R_{65}C$ 、
(20) $-NR_{66}CCOOR_{67}C$ 、
(21) $-NR_{68}CCONR_{69}CR_{70}C$ 、
(22) $-B(OR_{71}C)_2$ 、
(23) $-SO_2R_{72}C$ 、
(24) $-N(SO_2R_{72}C)_2$ 、
(25) $-S(O)R_{72}C$ 、または
(26) (a) ハロゲン原子、(b) Cyc_2C 、(c) $-OR_{52}C$ 、(d) $-SR_{53}C$ 、(e) $-NR_{54}CR_{55}C$ 、(f) $-COOR_{56}C$ 、(g) $-CONR_{57}CR_{58}C$ 、(h) $-NR_{59}CCOR_{60}C$ 、(i) $-SO_2NR_{61}CR_{62}C$ 、(j) $-OCOR_{63}C$ 、(k) $-NR_{64}CSO_2R_{65}C$ 、(l) $-NR_{66}CCOOR_{67}C$ 、(m) $-NR_{68}CCONR_{69}CR_{70}C$ 、(n) $-B(OR_{71}C)_2$ 、(o) $-SO_2R_{72}C$ 、(p) $-N(SO_2R_{72}C)_2$ 、(q) $-S(O)R_{72}C$ および
(r) ケト基から任意に選択される 1～5 個の基によって置換された $C_1\sim 8$ アルキル基、 $C_2\sim 8$ アルケニル基、 $C_2\sim 8$ アルキニル基を表わし、

$R_{52}C\sim R_{62}C$ 、 $R_{64}C$ 、 $R_{66}C$ および $R_{68}C\sim R_{71}C$ はそれぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) $C_1\sim 8$ アルキル基、

3) C₂～8アルケニル基、

4) C₂～8アルキニル基、

5) Cyc₂C、または

6) Cyc₂C、-OR_{73C}、-COOR_{74C}、-NR_{75C}R_{76C}によって置換されたC₁～8アルキル基、C₂～8アルケニル基、C₂～8アルキニル基を表わすか、

R_{57C}とR_{58C}、R_{61C}とR_{62C}、R_{69C}とR_{70C}は一緒になって、

1) C₂～6アルキレン基、

2) -(C₂～6アルキレン基)-O-(C₂～6アルキレン基)-、

3) -(C₂～6アルキレン基)-S-(C₂～6アルキレン基)-、または

4) -(C₂～6アルキレン基)-NR_{197C}-(C₂～6アルキレン基)- (基中、R₁₉₇は、水素原子、C₁～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC₁～8アルキル基を表わす。)を表わし、

R_{63C}、R_{65C}、R_{67C}およびR_{72C}はそれぞれ独立して、

1) C₁～8アルキル基、

2) C₂～8アルケニル基、

3) C₂～8アルキニル基、

4) Cyc₂C、または

5) Cyc₂C、-OR_{73C}、-COOR_{74C}、-NR_{75C}R_{76C}によって置換されたC₁～8アルキル基、C₂～8アルケニル基、C₂～8アルキニル基を表わし、

R_{73C}～R_{76C}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁～8アルキル基、Cyc₂C、またはCyc₂Cによって置換されたC₁～8アルキル基を表わし、

Cyc₂CはCyc₁Cと同じ意味を表わす。ただし、Cyc₂Cは1～5個のR_{77C}によって置換されていてもよく、

R_{77C}は、

1) C₁～8アルキル基、

2) ハロゲン原子、

- 3)ニトロ基、
4)トリフルオロメチル基、
5)トリフルオロメトキシ基、
6)ニトリル基、
7)-OR⁷⁸C、
8)-NR⁷⁹CR⁸⁰C、
9)-COOR⁸¹C、
10)-SR⁸²C、
11)-CONR⁸³CR⁸⁴C、
12)C₂~8アルケニル基、
13)C₂~8アルキニル基、
14)ケト基、
15)Cyc₆C、
16)-NR¹⁶¹CCOR¹⁶²C、
17)-SO₂NR¹⁶³CR¹⁶⁴C、
18)-OCOR¹⁶⁵C、
19)-NR¹⁶⁶CSO₂R¹⁶⁷C、
20)-NR¹⁶⁸CCOOR¹⁶⁹C、
21)-NR¹⁷⁰CCONR¹⁷¹CR¹⁷²C、
22)-SO₂R¹⁷³C、
23)-N(SO₂R¹⁶⁷C)₂、
24)-S(O)R¹⁷³C、
25)(a)ハロゲン原子、(b)-OR⁷⁸C、(c)-NR⁷⁹CR⁸⁰C、(d)-COOR⁸¹C、(e)-SR⁸²C、(f)-CONR⁸³CR⁸⁴C、(g)ケト基、(h)Cyc₆C、(i)-NR¹⁶¹CCOR¹⁶²C、(j)-SO₂NR¹⁶³CR¹⁶⁴C、(k)-OCOR¹⁶⁵C、(l)-NR¹⁶⁶CSO₂R¹⁶⁷C、(m)-NR¹⁶⁸CCOOR¹⁶⁹C、(n)-NR¹⁷⁰CCONR¹⁷¹CR¹⁷²C、(o)-SO₂R¹⁷³C、(p)-N(SO₂R¹⁶⁷C)₂および(q)-S(O)R¹⁷³Cから選択される1~5個の基によって置換されたC₁~8アルキ

ル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基を表わし、

R78C～R84C、R161C～R164C、R166C、R168CおよびR170C～R172Cは、それぞれ独立して、(a)水素原子、(b)C1～8アルキル基、(c)C2～8アルケニル基、(d)C2～8アルキニル基、(e)Cyc6C、(f)Cyc6C、-OR174C、-COOR175C、-NR176CR177C、-CONR178CR179Cによって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基を表わすか、

R83CとR84C、R163CとR164C、R171CとR172Cは一緒にあって、

1)C2～6アルキレン基、

2)-(C2～6アルキレン基)-O-(C2～6アルキレン基)-、

3)-(C2～6アルキレン基)-S-(C2～6アルキレン基)-、または

4)-(C2～6アルキレン基)-NR198C-(C2～6アルキレン基)- (基中、R198Cは、水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。)を表わし、

R165C、R167C、R169CおよびR173Cはそれぞれ独立して、(a)C1～8アルキル基、(b)C2～8アルケニル基、(c)C2～8アルキニル基、(d)Cyc6C、または(e)Cyc6C、-OR174C、-COOR175C、-NR176CR177C、-CONR178CR179Cによって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基を表わし、

R174C～R177Cはそれぞれ独立して、

1)水素原子、

2)C1～8アルキル基、

3)Cyc6C、または

4)Cyc6Cによって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、

R178CとR179Cは一緒にあって、

1)C2～6アルキレン基、

2)-(C2～6アルキレン基)-O-(C2～6アルキレン基)-、

3)-(C2～6アルキレン基)-S-(C2～6アルキレン基)-、または